



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **57075962 A**(43) Date of publication of application: **12.05.1982**(51) Int. Cl **C07C103/76**

C07C143/75, C07C143/86, C07C147/10, C07D211/58

// A61K 31/165, A61K 31/445, A61K 31/495

(21) Application number: **55152551**(22) Date of filing: **29.10.1980**(71) Applicant: **SHIONOGI & CO LTD**(72) Inventor: **OGATA HIDE**(54) **2-ALKOXYBENZAMIDE DERIVATIVE**

(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by the formula I (R^1 is alkyl; R^2 and R^4 are H or alkyl; R^3 alkanyl, nitro, amino, etc.; R^5 is alkyl, 1-alkyl-4-piperidinyl, etc.).

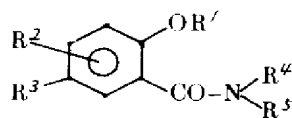
EXAMPLE: 1-(5-Acetyl-2-methoxy-3-methylbenzoyl)-4-methylpiperazine.

USE: An improver for acatastasia of digestive function. Having promoting action on the elimination of content in the stomach, and low side effects of its center.

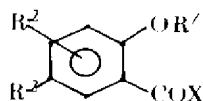
PROCESS: A compound shown by the formula II (X is hydroxyl group, etc.) is reacted with an amine shown by the formula R^4-NH-R^5 in an inert solvent (e.g., ace-

tone, etc.) at room temperature or under cooling or heating, usually at -20 to 150°C , to give a compound shown by the formula I.

COPYRIGHT: (C)1982,JPO&Japio



I



II

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—75962

⑤ Int. Cl.³

C 07 C 103/76

143/75

143/86

147/10

C 07 D 211/58

// A 61 K 31/165

31/445

31/495

識別記号

A C J

A C M

庁内整理番号

7375—4H

7162—4H

7162—4H

7162—4H

7138—4C

6408—4C

④ 公開 昭和57年(1982)5月12日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑤ 2-アルコキシベンズアミド誘導体

神戸市東灘区住吉山手8丁目20
の8

② 特 願 昭55—152551

② 出 願 昭55(1980)10月29日

② 発 明 者 尾形秀

⑦ 出 願 人 塩野義製薬株式会社

大阪市東区道修町3丁目12番地

⑦ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

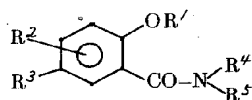
明 細 書

1. 発明の名称

2-アルコキシベンズアミド誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

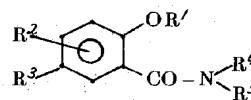


(式中、R'はアルキル；

R²は水素またはアルキル；R³はアルカノイル、ニトロ、アミノ、アルカン
スルホニルまたは $R^7-N-SO_2R^6$ ；R⁴は水素またはアルキル；R⁵はアルキル、ノ-アルキル-4-ピペリジニ
ルまたはノ-(置換または非置換)ベンジル-4-
ピペリジニル；あるいは R⁴-N-R⁵ はモルホリノ、4-アルキ
ルピペラジニルまたは4-(置換または非置換)
ベンジルピペラジニル；R⁶はアルキルまたはジアルキルアミノ；R⁷は水素またはアルキルをそれぞれ表わす。ただし、上記置換または非置換における置換基はハ
ロゲン、アルキルまたはアルコキシを意味する。)
で示される化合物。(2) 特許請求の範囲第1項の化合物についての塩
形成可能な場合の酸付加塩。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中、R'はアルキル；

R²は水素またはアルキル；R³はアルカノイル、ニトロ、アミノ、アルカン
スルホニルまたは $R^7-N-SO_2R^6$ ；R⁴は水素またはアルキル；R⁵はアルキル、ノ-アルキル-4-ピペリジニ
ルまたはノ-(置換または非置換)ベンジルピペ
ラジニル；

R^6 はアルキルまたはジアルキルアミノ；

R^7 は水素またはアルキルをそれぞれ表わす。ただし、上記置換または非置換における置換基はハロゲン、アルキルまたはアルコキシを意味する。〕で示される化合物またはその塩形性可能な場合の酸付加塩に関する。

上記定義について具体的な例示を挙げると、

アルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル、イソペンチルなど $C_1 \sim C_5$ の直鎖～分枝アルキル；

アルコキシとしてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシなど $C_1 \sim C_5$ アルコキシ；

アルカノイルとしてはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルなど $C_1 \sim C_5$ アルカノイル；

アルカンスルホニルとしてはメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタン

スルホニル、ペンタンスルホニルなど $C_1 \sim C_5$ アルカンスルホニル；

ジアルキルアミノとしてはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノなど $C_2 \sim C_8$ ジアルキルアミノ；

γ -アルキル- ϵ -ピペリジニルとしては γ -メチル- ϵ -ピペリジニル、 γ -エチル- ϵ -ピペリジニル、 γ -プロピル- ϵ -ピペリジニル、 γ -ブチル- ϵ -ピペリジニルなど；

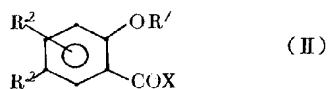
γ -アルキル- γ -ピペラジニルとしては γ -メチル- γ -ピペラジニル、 γ -エチル- γ -ピペラジニル、 γ -プロピル- γ -ピペラジニル、 γ -ブチル- γ -ピペラジニルなど；

ハロゲンとしては塩素、臭素、ヨウ素などがそれぞれ挙げられる。

本発明の目的物質(I)は

(以下余白)

一般式

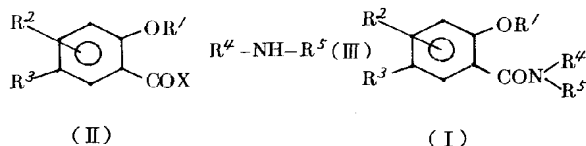


(式中、Xは水酸基または反応性基(例えば、塩素、臭素などのハロゲン、アルコキシなどのエステル残基、トシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシなどの混合酸無水物残基)を表わし、 R' 、 R^2 および R^3 は前記と同意義を有する。)

で示される化合物に一般式



(式中、 R^4 および R^5 は前記と同意義を有する。)で示されるアミンを反応させて得られる。すなわち、目的物質(I)の製造法は次式によつて示される：

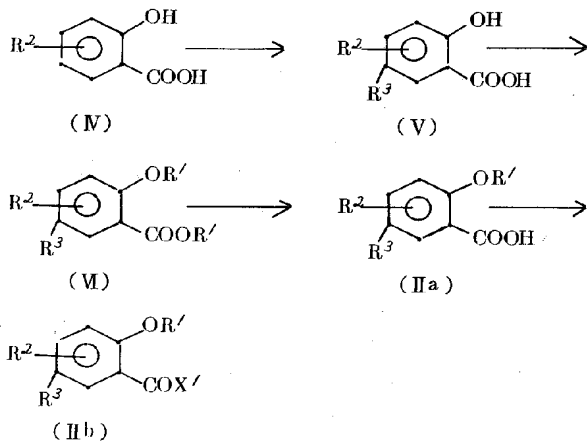


(式中、 R' 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびXは前記と同意義を有する。)

本反応はアミン類のアシル化の常法により、適当な不活性溶媒(例えば、アセトン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、塩化メチレンジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセニトリルなど)中室温下または冷却下もしくは加熱下に、通常 $-20^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 50^\circ\text{C}$ の温度で実施される。さらに必要なら、脱酸剤として適当な塩基、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、HMPA(ヘキサメチルリン酸トリアミド)などを加えて反応させてもよい。

原料物質(IIa)(IIにおいてX=水酸基)はサリチル酸類(IV)の5位に置換基 R^2 (例えば、アルカノイル、ニトロなど)を導入し、フェノール性水酸基をエーテル化したのち、必要なら、エステル(IV)の加水分解を経て得られる。

(以下余白)



(式中、X'は反応性基を表わし、R', R²およびR³は前記と同意義を有する。)

なおこの一連の工程途中で置換基R²を所望の置換基に変換させる工程を随時組込んでもよい。例えば、ニトロからアミノへの還元、アミノのスルホン化、スルホンアミドのN-アルキル化などはエステル(V)について実施すればよい。

また原料物質(IIb)(X'=反応性基)は遊離カルボン酸(IIa)を所望の反応性基を有する誘導体

塩酸塩・水和物)(特公昭47-970)が知られているが、これは中枢性の副作用を伴う点で難がある。目的物質(I)は上記胃内容物排出促進作用を示すが、かかる中枢性の副作用が低い点に特徴を有する。

以下に本発明の実施例を示す。

(以下余白)

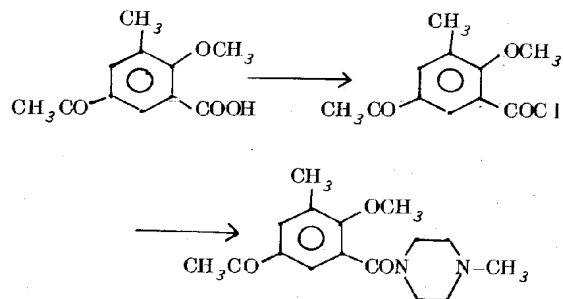
に導くことによつて得られる。例えば、IIaにチオニルクロリドを反応させると対応するカルボン酸クロリド(IIb)が得られる。

目的物質(I)は、必要により、硫酸、硝酸、リン酸、ハロゲン化水素酸などの無機酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、マレイン酸、リンゴ酸、シユウ酸、コハク酸、メタンスルホン酸などの有機酸の酸付加塩に交換され得る。

かくして得られる目的物質(I)またはその酸付加塩は胃内容物排出促進作用を示し、消化機能失調改善剤として有用である。これらの本発明化合物は適当な賦形剤、希釈剤、崩壊剤、担体、その他の添加剤とともに、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、注射剤など製剤化の常法により経口剤、または非経口剤として製剤化され、例えば、経口剤の場合成人に対する使用量は1日当たり約30~1200mgである。

従来この種の薬剤としてはメトクロプラミド 4-アミノ-5-クロロ-N-[(2-ジエチルアミノエチル)-2-メトキシベンズアミド(ジ

実施例1



チオニルクロリド1.4gおよび乾燥ベンゼン1.4mlからなる溶液に5-アセチル-2-メトキシ-3-メチル安息香酸1gを加え、30分間加熱還流する。反応液からベンゼンおよび過剰のチオニルクロリドを減圧留去する。得られる5-アセチル-2-メトキシ-3-メチル安息香酸クロリドを含む残渣に乾燥アセトン2mlを加え、氷冷攪拌下これに1-メチルピペラジン423mgおよび乾燥アセトン1mlからなる溶液を滴下し、室温下に15分間攪拌する。反応液からアセトンを減圧留去し、残渣を塩化メチレンに溶解する。塩化メチレン溶液を10%水酸化ナトリウム水溶液

および水で順次洗浄し、無水芒硝で乾燥し、溶媒を留去する。残渣をアルミナにてのカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンないし0.5%メタノール-塩化メチレンにて溶出する。溶出液から溶媒を留去し、残渣をイソプロピルエーテルから結晶化し、結晶としてノ-(5-アセチル-2-メトキシ-3-メチルベンゾイル)-4-メチルピペラジン8/0%を得る。本品をイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶すると融点101.5~102.5°Cのプリズム晶となる。

元素分析 $C_{16}H_{22}O_3N_2$ として

計算値 C, 66.18; H, 7.64; N, 9.65

実験値 C, 65.98; H, 7.74; N, 9.60

シユウ酸塩・ $\frac{1}{2}$ 水和物 融点158°C (分解)

元素分析 $C_{16}H_{22}O_3N_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

計算値 C, 55.52; H, 6.47; N, 7.19

実験値 C, 55.63; H, 6.22; N, 7.13

(以下余白)

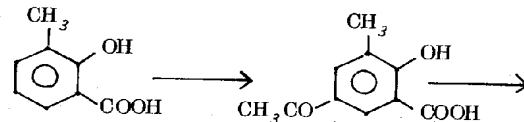
の結晶として5-アセチル-2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸2/9を得る。

(b) 5-アセチル-2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸2/9および乾燥アセトン2/0mlからなる溶液に炭酸カリウム34.38gおよびジメチル硫酸31.37gを加え、3時間還流する。反応液からアセトンを留去し、粗結晶として5-アセチル-2-メトキシ-3-メチル安息香酸メチルエステルを得る。これに10%水酸化ナトリウム液50mlおよびメタノール50mlを加え、水浴上10分間加熱する。反応液からメタノールを留去し、残留液を塩酸々性とし、塩化メチレンで抽出する。有機層を水洗し、無水芒硝で乾燥し、塩化メチレンを留去する。残渣をイソプロピルエーテル-石油エーテルで洗浄し、融点123~124°Cの結晶として5-アセチル-2-メトキシ-3-メチル安息香酸18.3gを得る。

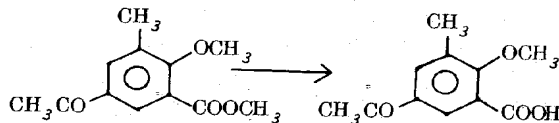
実施例 2~20

原料物質(II)を使用し、実施例1と同様に反応を行い、対応する目的物質(I)を得る。

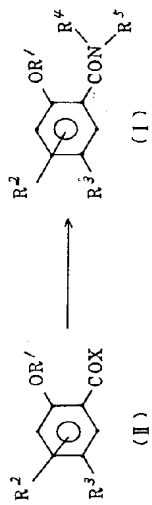
参考例

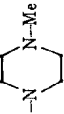
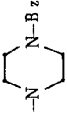
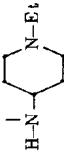
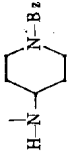

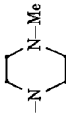
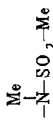


[J. Org. Chem. 19, 510 (1954)]



(a) o-クレソチン酸20gおよびニトロベンゼン200mlからなる溶液に氷冷攪拌下アセチルクロリド41.3gおよび塩化アルミニウム140.23gを順次加え、室温下に1時間攪拌する。反応液を氷にあげ、エーテルで抽出する。エーテル層を水洗し、10%水酸化ナトリウム液に転溶させる。アルカリ層を塩酸々性とし、析出物をエーテルで抽出する。エーテル層を水洗し、無水芒硝で乾燥し、エーテルを留去する。残渣をイソプロピルエーテル-石油エーテルで洗浄し、融点212-214°C



I					
実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ -N-R ⁵	融点(°C)/IR, ν film (cm ⁻¹) max
2	Me	3-Me	-NHSO ₂ Me		42-43
3	"	H	Ac	"	37-38
4	"	3-Me	-CO-Et	"	35-44
5	"	"	NO ₂	"	54-55
6	Et	"	Ac	"	5-86
7	Me	"	NH ₂	"	IR=3430, 3360, 668
8	"	H	-CO-Et	"	22-23
9	"	3-Me	-NHSO ₂ -Et	"	61-62
10	"	"	Ac		IR=673, 629
11	"	"	"		04-05
12	"	H	"		85-120
13	"	3-Me	"	"	41-42.5
14	"	"	"	Me-N-Me	IR=675, 630
15	"	"	-NH ₂	"	09-10
16	"	"	Ac		IR=672, 624
17	"	"	NO ₂	H-N-Et	79-80
18	Et	H	Ac		035-104.5
19	Me	"	-SO ₂ -Me	"	3/-133
20	"	"		"	14-15

ただし、表中の略号は次の意味を有する：

Ac=アセチル，Et=エチル，Me=メチル，

Bz=ベンジル

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆